

令和3年度希少感染症診断技術研修会  
令和4年2月18日(金)15:40-16:10

# SFTSとダニ媒介ウイルス

前田 健 (国立感染症研究所獣医科学部)

スライド提供

好井健太郎先生(長崎大学)

松野啓太先生(北海道大学)

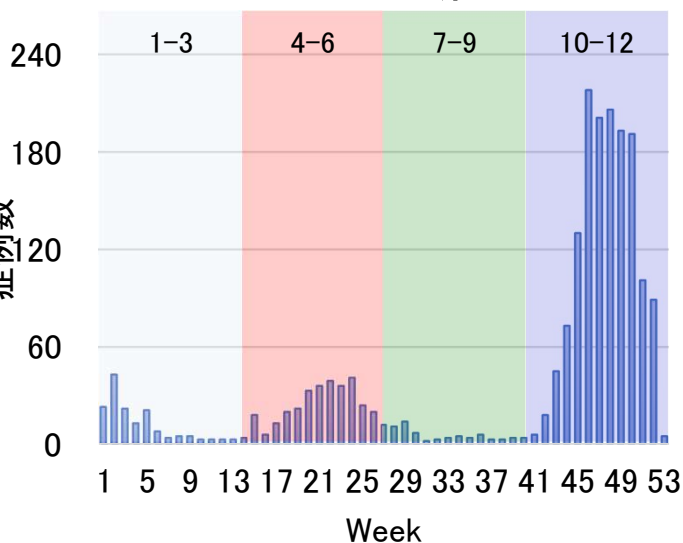
伊澤晴彦先生(国立感染症研究所)

# 国内におけるマダニ媒介性感染症

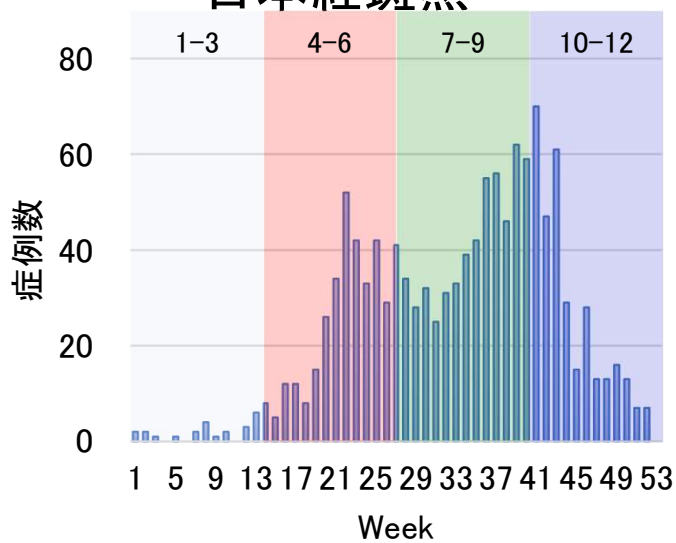
疾患	病原体	年間発生数
ツツガムシ病	<i>Orientia tsutsugamushi</i> (リケッチア)	400-500 件
日本紅斑熱	<i>Rickettsia japonica</i> (リケッチア)	300 件
重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTS)	SFTSウイルス(ウイルス)	100 件
ライム病	<i>Borrelia garinii</i> / <i>B. afzelii</i> (細菌)	10-20 件
回帰熱	<i>B. miyamotoi</i> (細菌)	5-10 件
ダニ媒介脳炎 (TBE)	TBE ウイルス (ウイルス)	5 件以下
Q熱	<i>Coxiella burnetii</i> (リケッチア)	5 件以下
野兔病	<i>Francisella tularensis</i> (細菌)	5 件以下
アナプラズマ症	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (リケッチア)	5 件以下
Yezoウイルス熱	Yezoウイルス (ウイルス)	5 件以下

# ダニ媒介性感染症の週別の発生数(2013-2017)

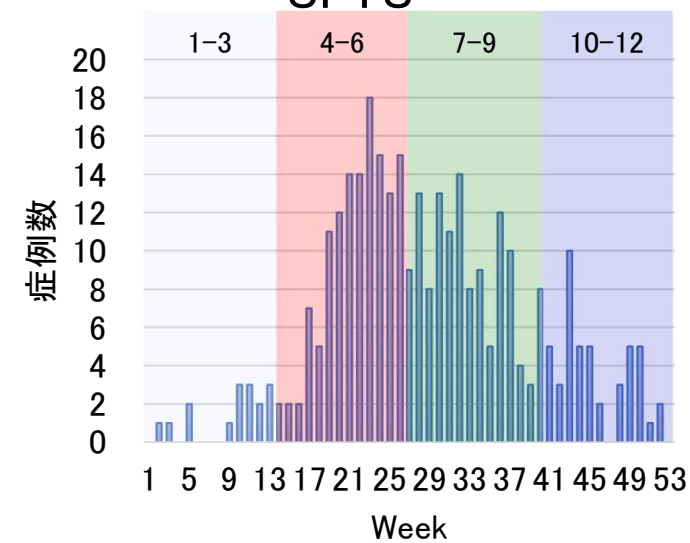
## ツツガムシ病



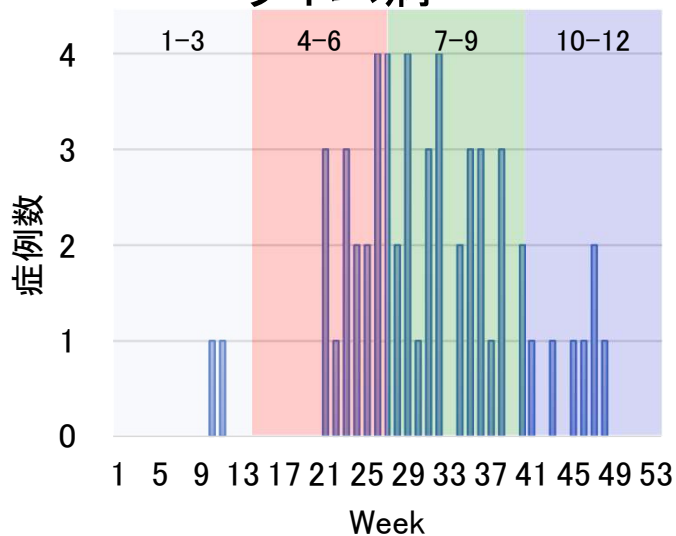
## 日本紅斑熱



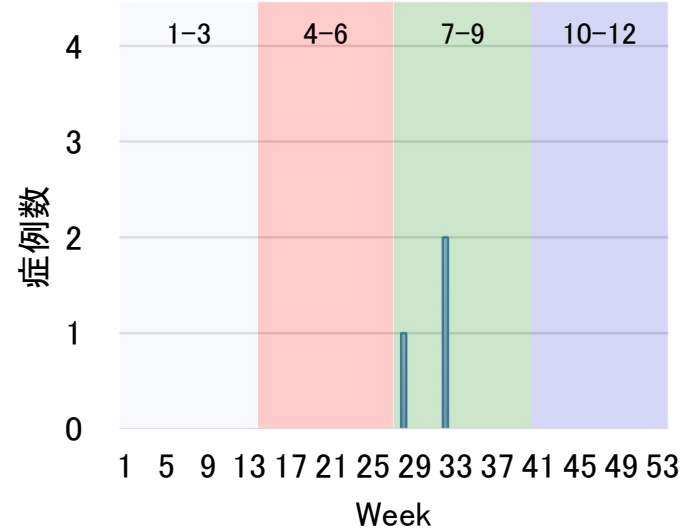
## SFTS



## ライム病

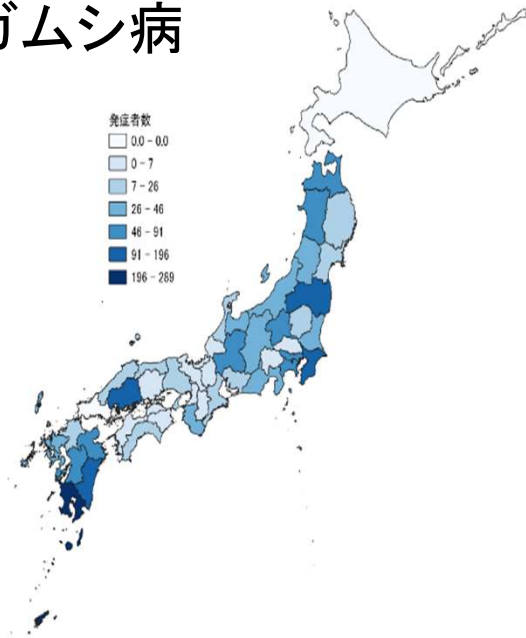


## ダニ媒介脳炎

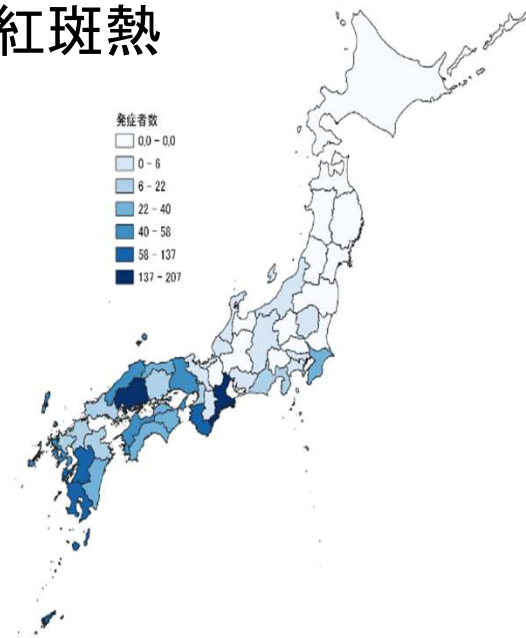


# ダニ媒介性感染症の地域別の発生(2013-2017)

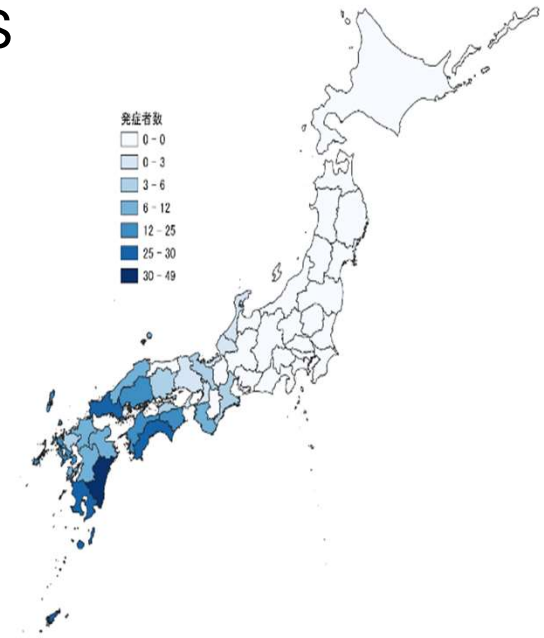
## ツツガムシ病



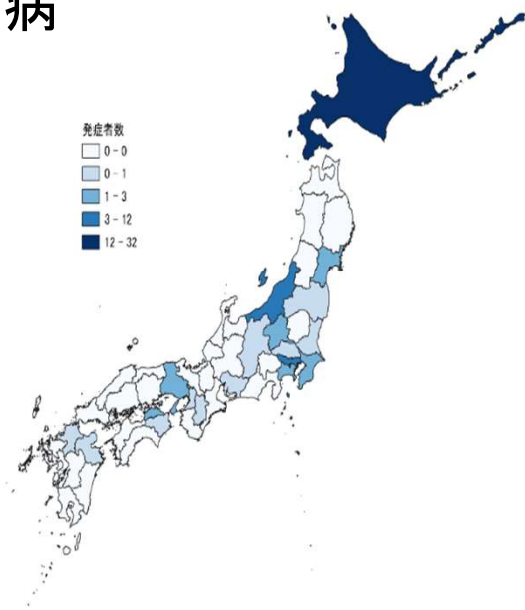
## 日本紅斑熱



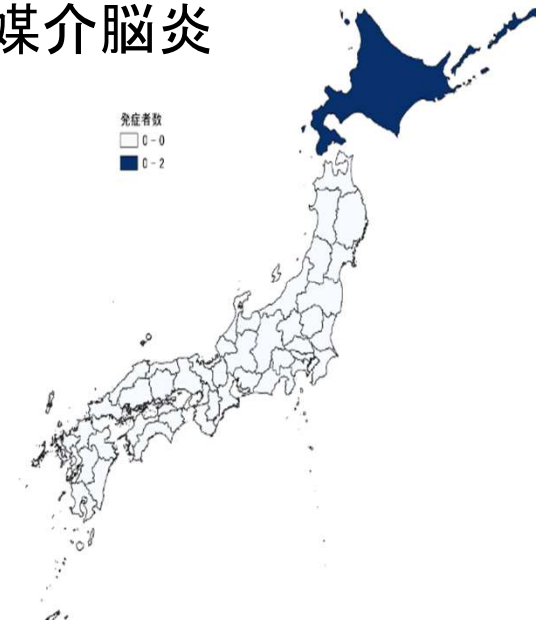
## SFTS



## ライム病



## ダニ媒介脳炎



# SFTSウイルス(厚生労働省の届出基準)

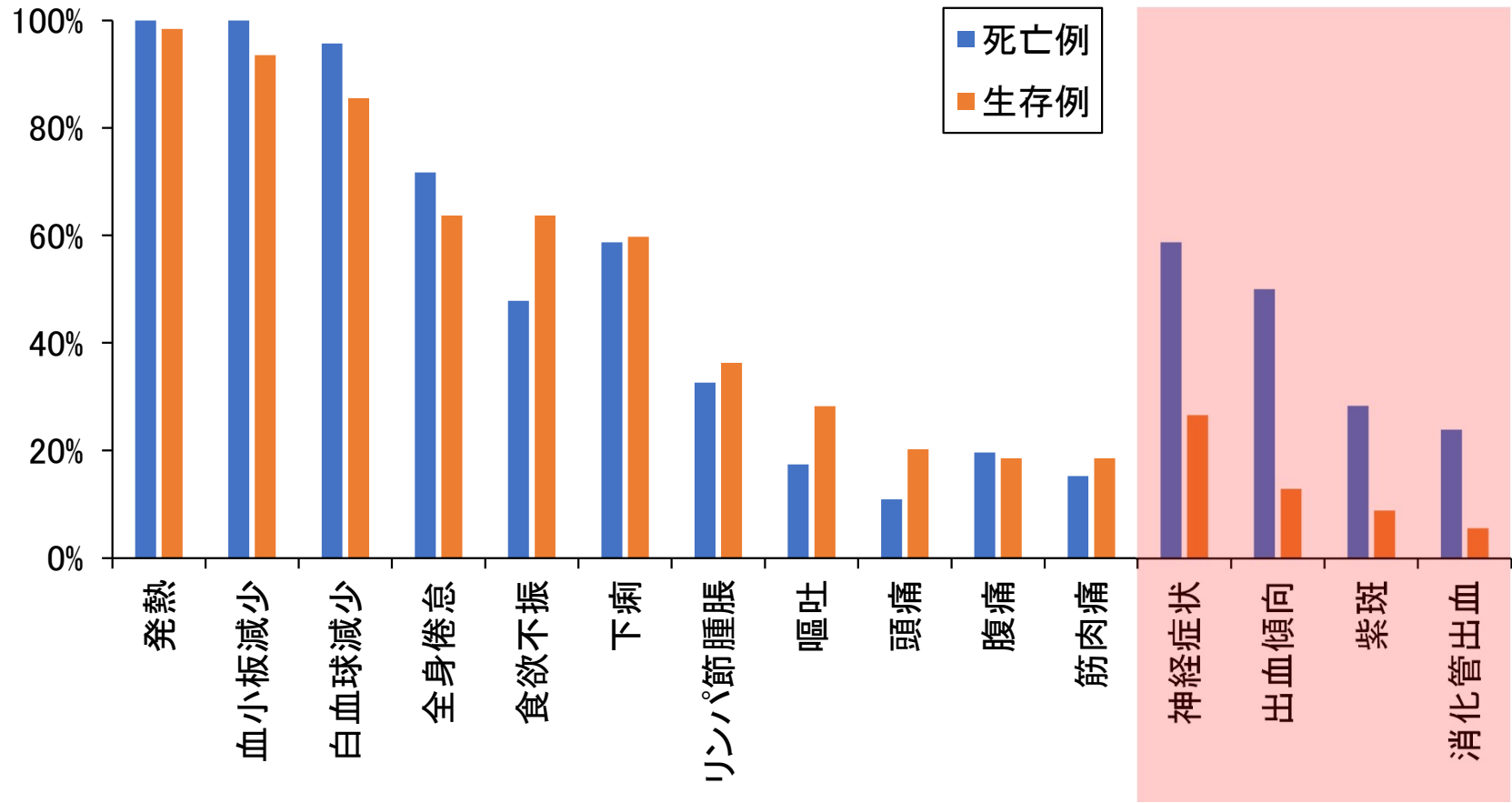
目 *Bunyavirales*, 科 *Phenuiviridae*, 属 *Bandavirus*

## (1) 定義

ブニヤウイルス科フレボウイルス属の重症熱性血小板減少症候群(Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome: SFTS)ウイルスによる感染症である。

## (2) 臨床的特徴

主にSFTSウイルスを保有するマダニに刺咬されることで感染する。  
潜伏期間は6~14日。発熱、消化器症状(嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、下血)を主徴とし、時に、頭痛、筋肉痛、神経症状、リンパ節腫脹、出血症状などを伴う。血液所見では、血小板減少(10万/mm<sup>3</sup>未満)、白血球減少(4000/mm<sup>3</sup>未満)、血清酵素(AST、ALT、LDH)の上昇が認められる。致死率は10~30%程度である。



# SFTSウイルス(厚生労働省の届出基準)

## (3)届出基準

### ア患者(確定例)

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から重症熱性血小板減少症候群が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、重症熱性血小板減少症候群患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

### イ無症状病原体保有者

医師は、診察した者が(2)の臨床的特徴を呈していないが、次の表の左欄に掲げる検査方法により、重症熱性血小板減少症候群の無症状病原体保有者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

### ウ感染症死亡者の死体

医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、重症熱性血小板減少症候群が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、重症熱性血小板減少症候群により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

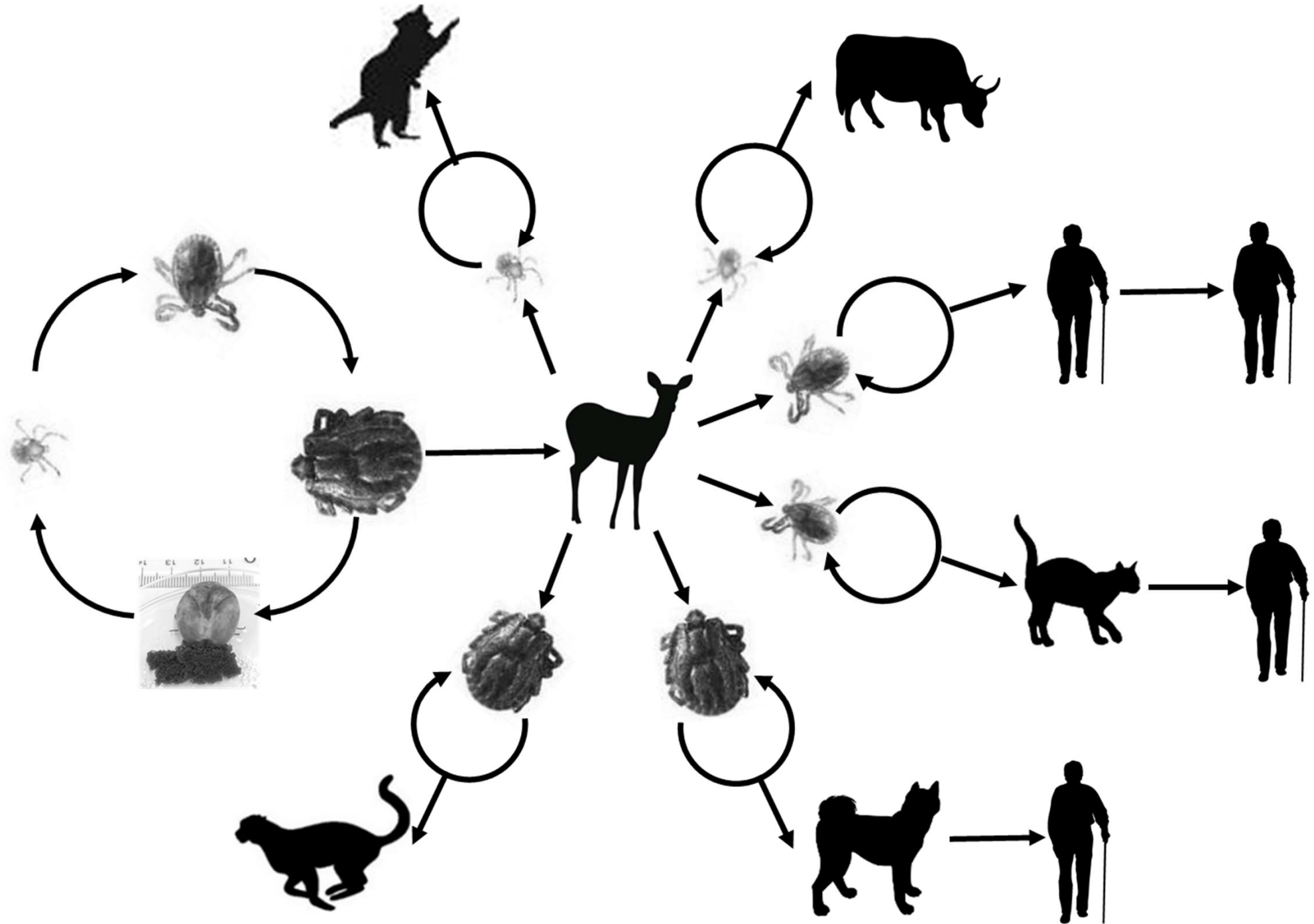
この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

### エ感染症死亡疑い者の死体

医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、重症熱性血小板減少症候群により死亡したと疑われる場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

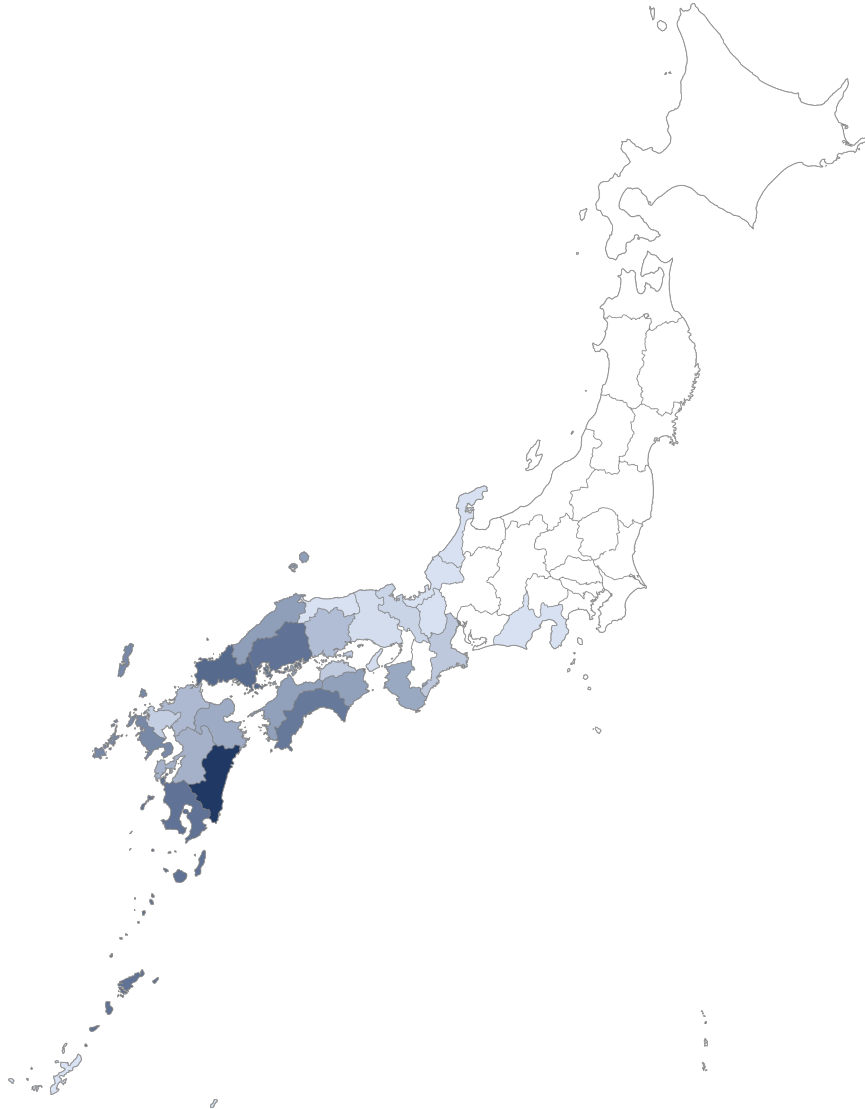
検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	血液、咽頭拭い液、尿
PCR法による病原体の遺伝子の検出	
ELISA法又は蛍光抗体法による抗体の検出 (IgM抗体の検出又はペア血清による抗体陽転若しくは抗体価の有意の上昇)	血清
中和試験による抗体の検出(ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意の上昇)	

# SFTSVの感染環



# SFTS患者の発生場所

SFTS patients 0 83



愛知県 Aichi Prefectural Government

利用について 読み上げ・ふりがな 背景色 白 黒 青 文字サイズ 標準 拡大 Google 提供 検索

組織でさがす > カレンダーでさがす > 目的でさがす >

ホーム > くらし・安全・環境 > 観光・文化・スポーツ > 健康・福祉 > 教育・子育て > しごと・産業 > 県政情報

現在地 ホーム > 組織でさがす > 感染症対策課 > 県内初の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)患者の発生について

## 県内初の重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)患者の発生について

印刷用ページを表示する 掲載日：2021年7月8日更新

愛知県では、2021年7月8日（木曜日）、県内医療機関から半田保健所に、重症熱性血小板減少症候群(Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome)(以下「SFTS」という。)の発生届が提出されました。愛知県内でSFTS患者が発生するのは今回が初となります。

SFTSは、主にSFTSウイルスを保有するマダニ（※）に咬まれることで感染します。マダニの活動が盛んな春から秋にかけては、マダニに咬まれる危険性が高まるため特に注意が必要です。

なお、国内では、SFTSの人から人への感染は報告されていません。

※ マダニは、食品や衣類などに発生するダニとは全く種類が異なります。

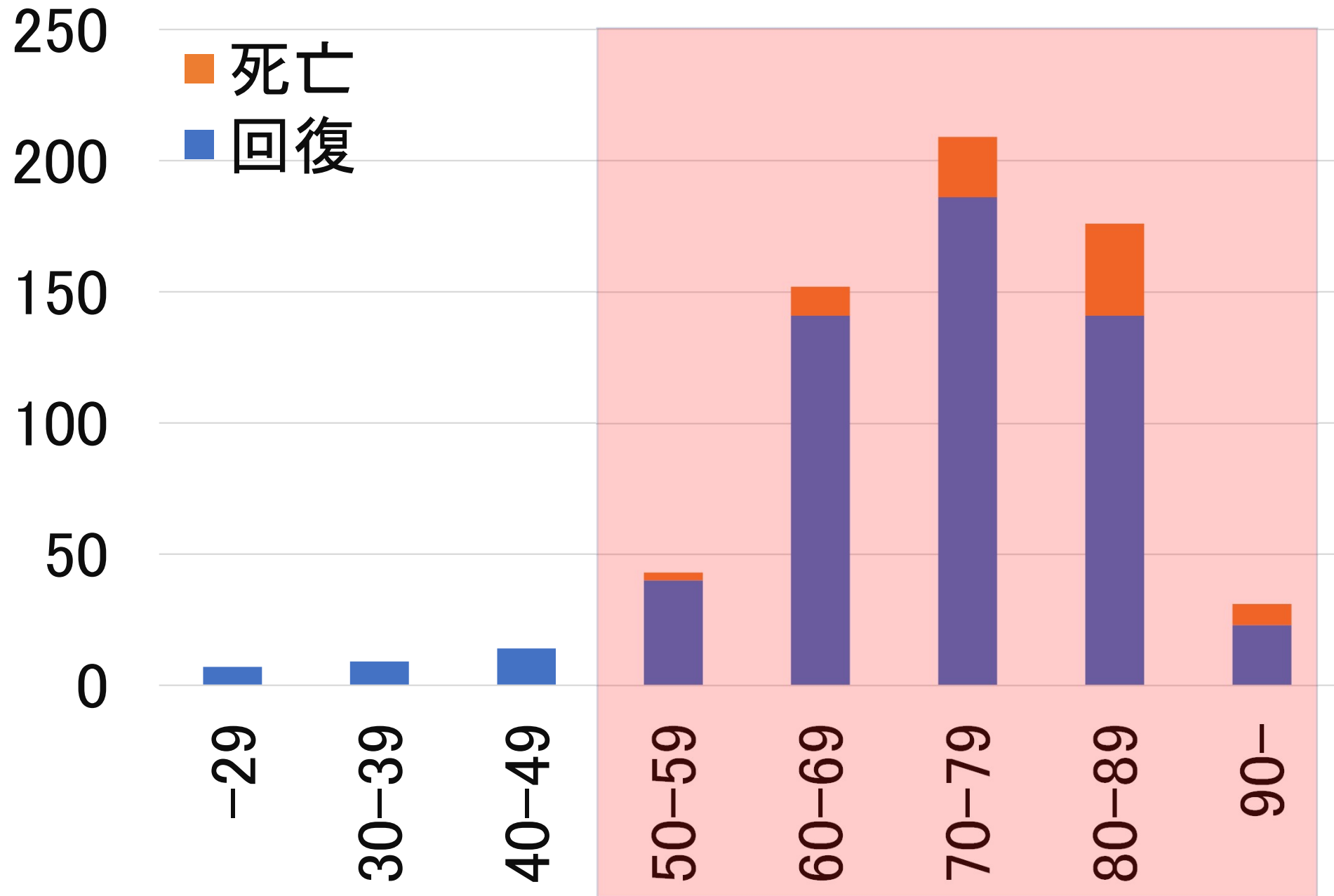
### 1 患者の概要

(1)患者	70歳代男性（半田保健所管内在住）
(2)主な症状	発熱、全身倦怠感、血小板減少、白血球減少、リンパ節腫脹
(3)現在の状況	入院中
(4)推定感染経路	マダニによる刺咬
(5)経過	6月26日（土曜日）発熱 6月28日（月曜日） 県内医療機関を受診 7月7日（水曜日） PCR検査の実施 7月8日（木曜日） SFTSウイルス陽性と判明

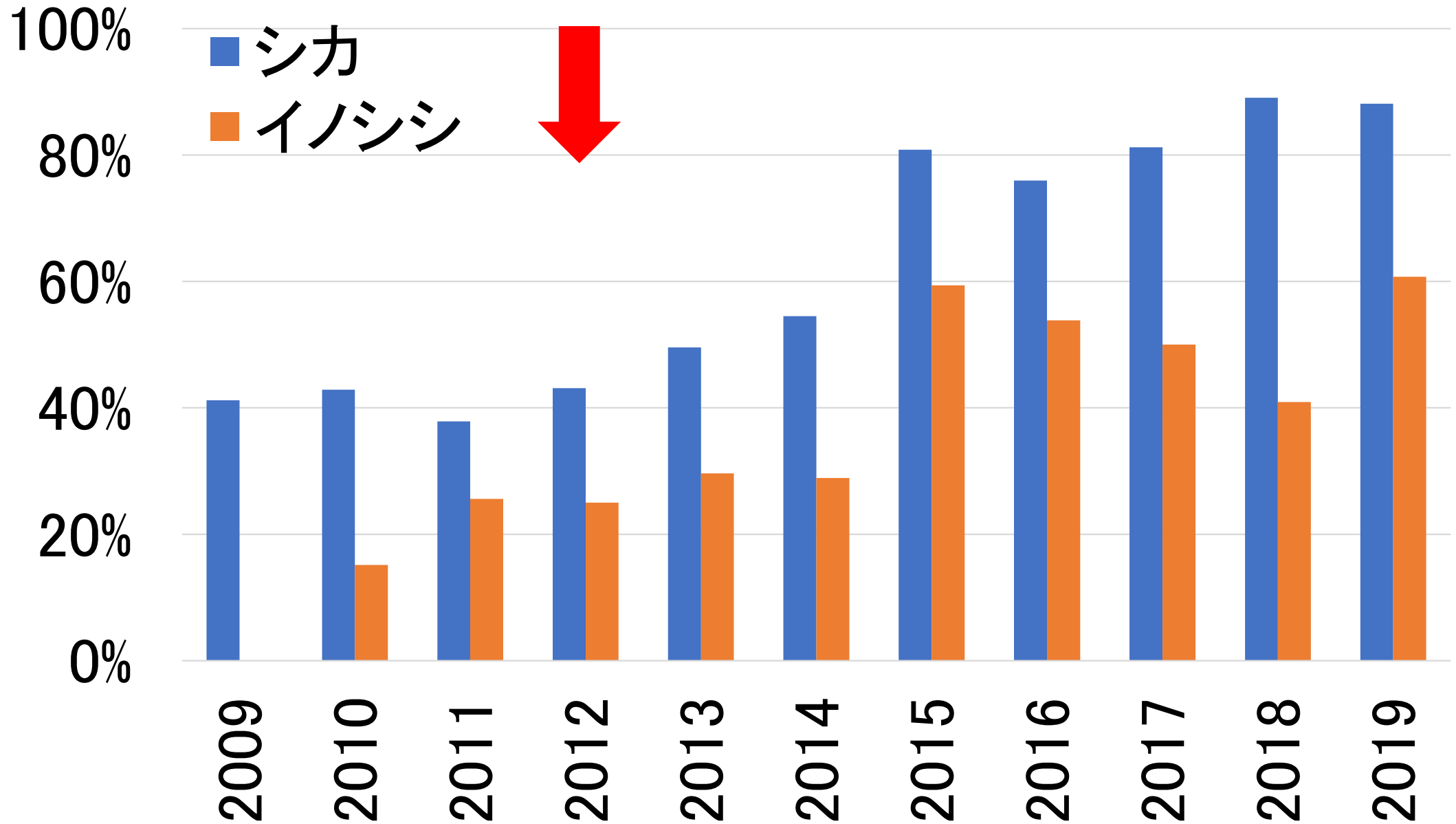




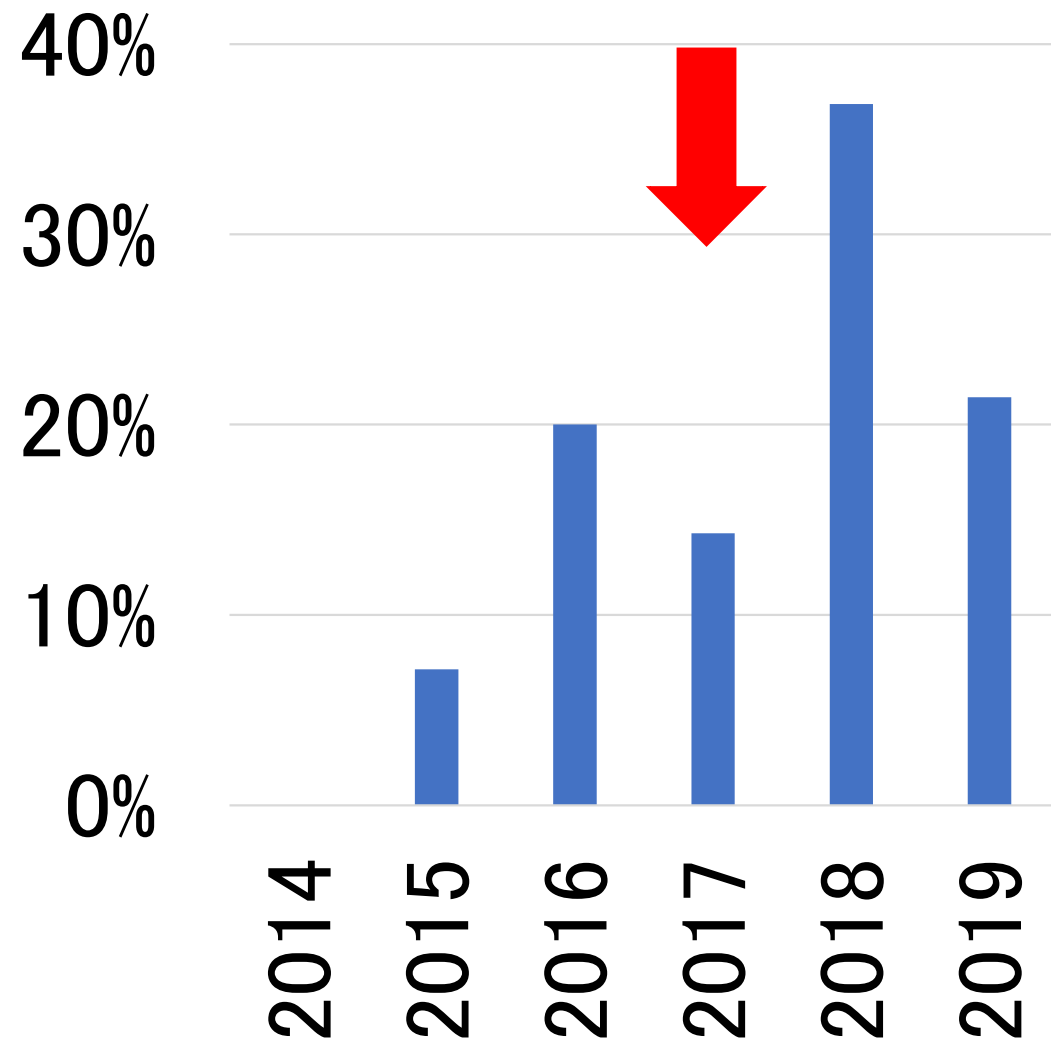
# SFTS患者の年齢



# 山口県でも最近流行



## 千葉県



### IASR

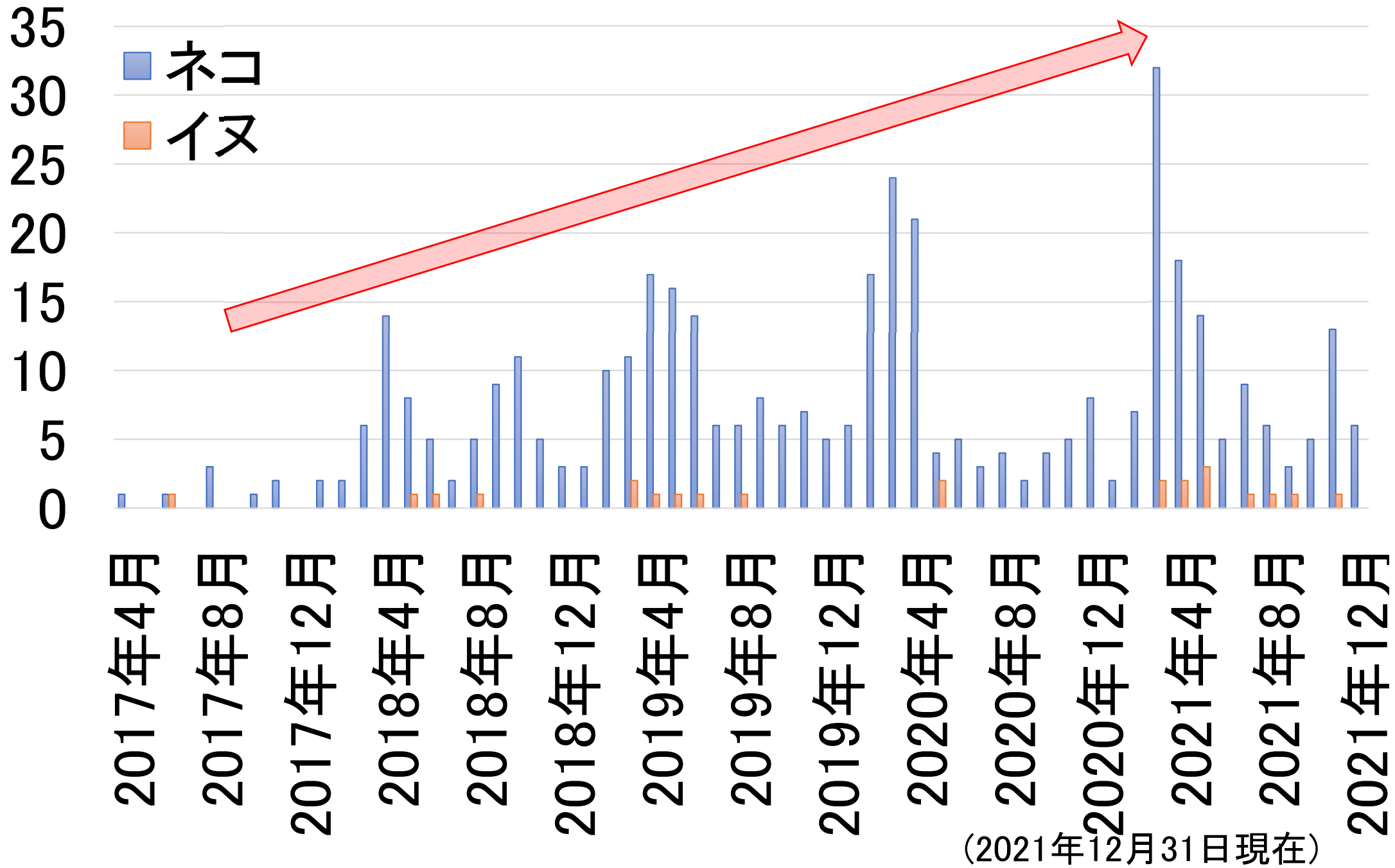
#### 関東地方で初めて感染が確認された重症熱性血小板減少症候群の1例

(速報掲載日 2021/6/22)(IASR Vol. 42 p150-152: 2021年7月号)

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) は2011年に中国の研究者により世界で初めてSFTSウイルスによるダニ媒介性発熱性感染症として報告され<sup>1)</sup>、日本でも2013年に山口県で発症したSFTS患者が初めて報告された<sup>2)</sup>。また近年、イヌやネコといった愛玩動物からの直接感染を疑わせる事例も報告されている<sup>3)</sup>。日本での流行は静岡県以西の西日本に限局しており、毎年患者が報告されているが、関東地方を感染推定地域とするSFTS患者はこれまで報告されていない。今回、ダニ媒介性リケッチア感染症を疑いながらも診断が付かなかった、いわゆる不明熱患者症例に対して遡及調査を行ったところ、千葉県で初めてSFTSウイルス感染事例が確認されたので報告する。

我々はSFTSウイルス HB29感染HuH-7細胞溶解抗原を用いたELISA法で不明熱患者242症例

# 伴侶動物での発生



# 猫と犬の臨床症状の比較

## SFTS猫

	陽性数/ 検査数	陽性率
元気消失・ 食欲不振	97/97	100%
嘔吐	44/95	46%
下痢	5/95	5%
黄疸	43/43	100%
死亡	41/69	59%

## SFTS犬

	陽性数/ 検査数	陽性率
元気消失・ 食欲不振	8/8	100%
嘔吐	3/7	43%
下痢	3/7	43%
黄疸	0/1	0%
死亡	4/8	50%

- 2017年6月 SFTS発症犬→飼い主SFTS発症後、回復
- 2018年8月 SFTS発症猫→**獣医師**、**看護師**SFTS発症
- 2018年10月 SFTS発症猫を3匹診断→**獣医師**発症後  
回復
- 2018年10月 SFTS発症猫→飼い主SFTS発症後、死亡
- 2019年5月 SFTS発症猫→飼い主SFTS発症後、回復
- 2019年8月 SFTS発症猫→飼い主SFTS発症
- 2019年11月 SFTS発症猫→**獣医師**発症後、回復
- 2020年3月 SFTS発症猫→飼い主発症後、回復
- 2020年6月 SFTS発症猫→**獣医師**発症、回復
- 2021年2月 SFTS疑い猫→**獣医師**発症、回復
- 2021年2月 SFTS発症猫→**獣医師**発症、回復
- 2021年6月 SFTS発症猫→**獣医師**発症、回復

# SFTSは危険！

	重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV)	クリミア・コンゴ出血熱ウイルス (CCHFV)
ウイルス	Buyavirales, Phenuiviridae, Banyangvirus	Bunyavirales, Nairoviridae, Orthonairovirus
分布	中国、日本、韓国、ベトナム	アフリカ、アジア、東欧、南欧
ベクター	マダニ(主にHaemaphysalis属)	マダニ(主にHyalomma属)
感受性宿主	ほぼすべての哺乳動物 多くが不顕性感染(ネコ・イヌ・チーター発症)	ほぼすべての哺乳動物 多くが不顕性感染
感染経路	ダニの吸血 患者や発症動物の体液・血液の曝露、発症動物による咬傷	ダニの吸血 患者や動物の体液・血液の曝露
主な感染者	西日本の高齢者 獣医療関係者、医療関係者、患者家族、発症動物飼育者	動物飼育者、食肉処理場関係者、医療従事者、患者家族
症状	潜伏期6-14日 発熱、消化器症状、神経症状、リンパ節腫脹、出血症状、死	潜伏期2-5日 突然の高熱、頭痛、嘔吐 重度の出血、多臓器不全、死
致死率および発症率	致死率27% 発症率ほぼ100%	致死率5-40% 発症率20%
感染症法	4類感染症	1類感染症
BSL	BSL3	BSL4



# 日本国内におけるダニ媒介性脳炎(TBE)患者の発生

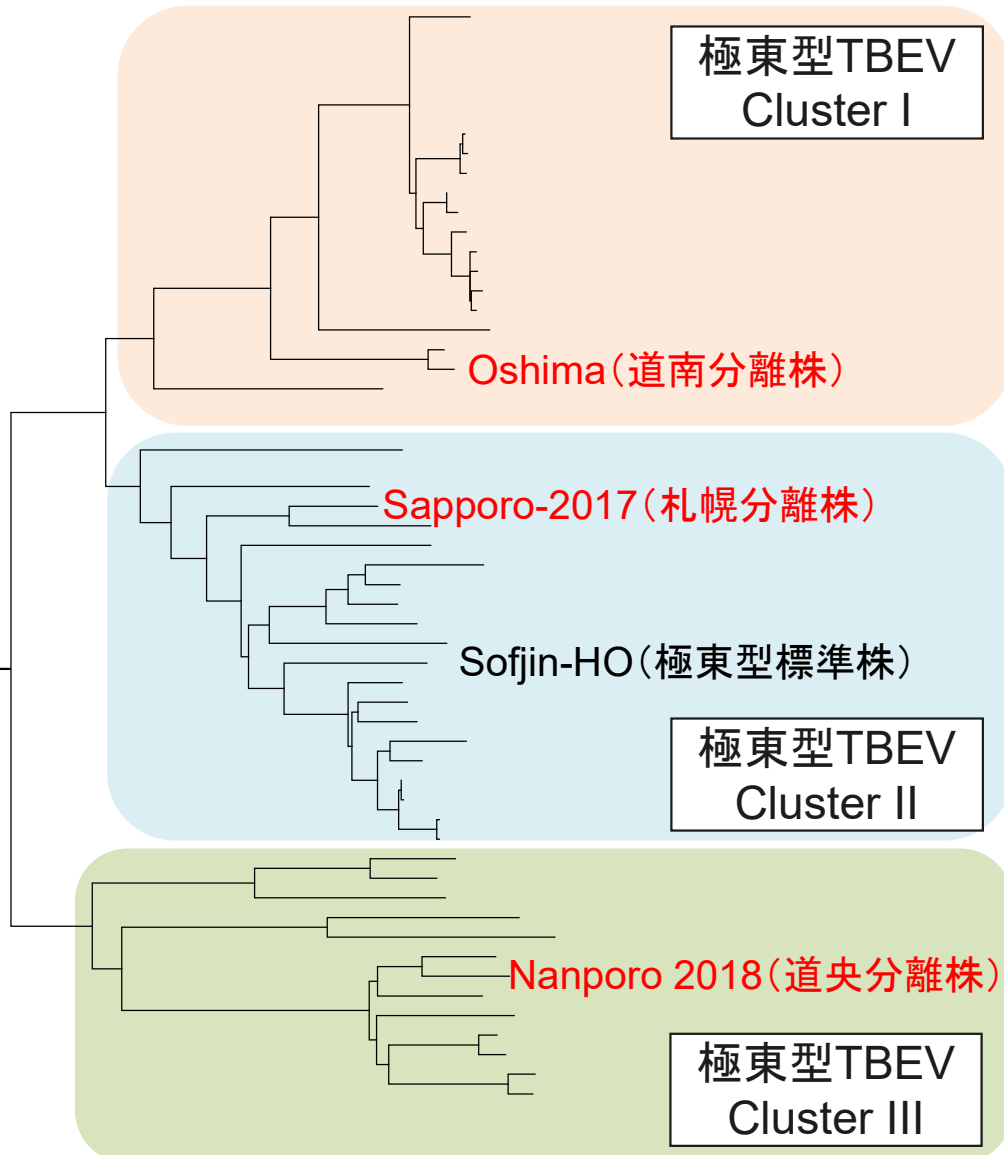
長崎大学 好井先生提供



- |         |                                   |
|---------|-----------------------------------|
| 1993年   | 道南地方において国内初の症例                    |
| 2016年   | 札幌市において2例目となる症例 国内初の <b>死亡</b> 症例 |
| 2017年7月 | 3例目症例( <b>死亡</b> )・函館市            |
| 8月      | 4例目症例・札幌市                         |
| 2018年6月 | 5例目症例(旭川)                         |

# 国内(北海道)で分離されたTBEV株の系統樹解析

長崎大学 好井先生提供



全てのClusterの極東型TBEVが分離  
(Cluster間の分岐は数百年以上前)



TBEVは複数回、国内に侵入している

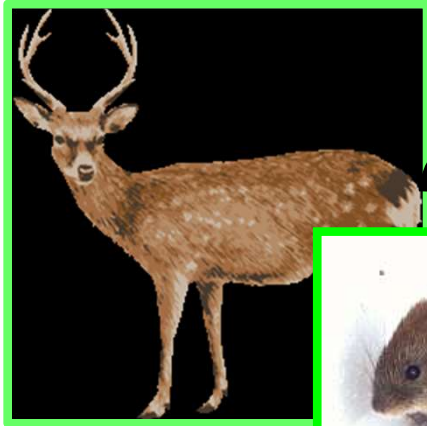
渡り鳥を介した侵入

- 国外からの侵入
- 国内(北海道から)の伝播

# ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) の感染環

長崎大学 好井先生提供

野生動物  
(主に小型野生哺乳類)



マダニ

経齡間伝達 (脱皮)  
経卵巣伝達 (卵)

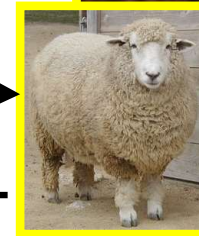
Tick bite



Tick bite



脳炎



家畜・伴侶動物  
(無症状～脳炎)



ヒト

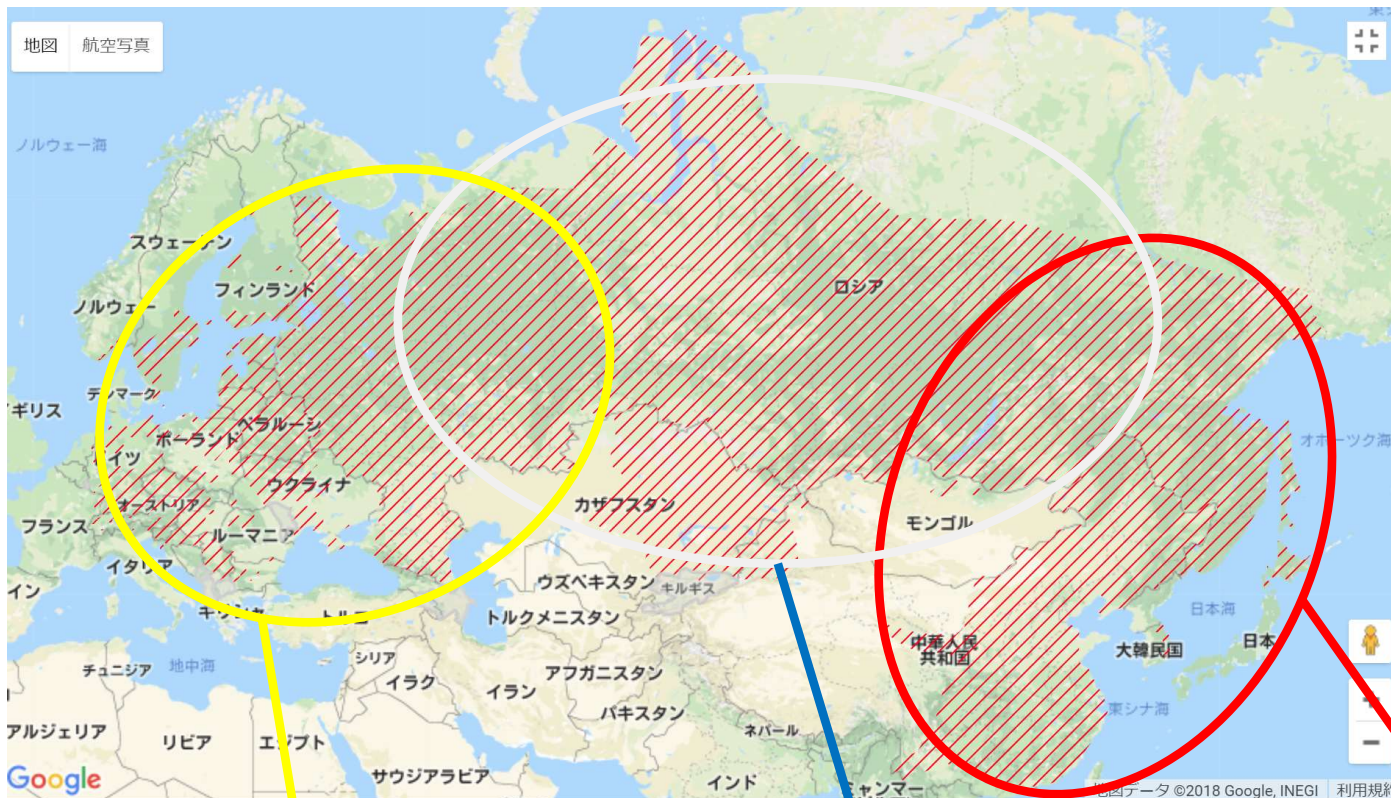
脳炎

生乳 (非加熱乳)・  
生チーズ (生乳由来)



# ダニ媒介性脳炎 (TBE) の疫学

長崎大学 好井先生提供



TBE – The Book  
(2017)

Subtype	ヨーロッパ型	シベリア型	極東型
症状	重篤度低い 二峰性発熱	やや重篤な脳炎 持続感染あり	重篤度高い 急性髄膜脳炎
致死率	1 ~ 2 %	2 ~ 3 %	20 ~ 60 %

(中央ヨーロッパ脳炎)

(ロシア春夏脳炎)

# ダニ媒介性脳炎(TBE)の臨床症状

長崎大学 好井先生提供

- ウイルス保有マダニの吸血後の発症率: 5-30%
- 発症までの潜伏期間: 7-14日間
- 発症初期の症状: 頭痛、発熱、関節痛、筋肉痛etc.
- 重症化時には、精神錯乱・昏睡・痙攣および麻痺等の脳炎症状(20-60%)
- 後遺症: 40~60%で知覚障害、運動障害等が残る
- 動物ではイヌや馬で脳炎症例が報告されている。(大部分は無症状)

# ダニ媒介性脳炎(TBE)の治療

長崎大学 好井先生提供

- 特異的な治療法は存在しない
- ウイルス特異的免疫グロブリンが有効との報告もあるが、近年の研究では副作用が懸念され、推奨はされていない。
- 対症療法のみ

# ダニ媒介性脳炎(TBE)に対するワクチン

長崎大学 好井先生提供

	FSME- IMMUN	Encepur	TBE- Moscow	Encevir	Sen Tai Bao
製造会社	Pfizer (オーストリア)	GSK (イギリス)	FSUE IPVE (ロシア)	Microgen (ロシア)	CNBG (中国)
ウイルス サブタイプ	ヨーロッパ型	ヨーロッパ型	極東型	極東型	極東型
接種可能 年齢	1才～	1才～	3才～	3才～	N/A
接種回数	2回目:1-3ヶ月後 3回目:5-12ヶ月後	2回目:1-3ヶ月後 3回目:9-12ヶ月後	2回目:1-7ヶ月後 3回目:12ヶ月後	2回目:1-7ヶ月後 3回目:12ヶ月後	N/A

\* 但し、日本では未認可（北海道では市立札幌病院とおひげせんせいのこどもクリニックでワクチン接種が可能）

# ダニ媒介性脳炎(TBE)の診断

長崎大学 好井先生提供

## 感染症法に基づく診断基準

- ウイルス分離・同定 → 検出されることは稀
- PCRによる遺伝子の検出 → 検出されることは稀
- IgM抗体の検出 → ヨーロッパ産のキットが利用可能  
\* 但しIgM抗体は感染初期のみ検出可能
- 中和試験による抗体の検出 → BSL-3施設が必要  
(ペア血清による抗体価の上昇) TBEVは三種病原体

**検体や施設の点から法定診断が困難な事が多い。**

長崎大学の好井先生、北海道大学の小林先生等が診断可能  
是非ご相談ください。

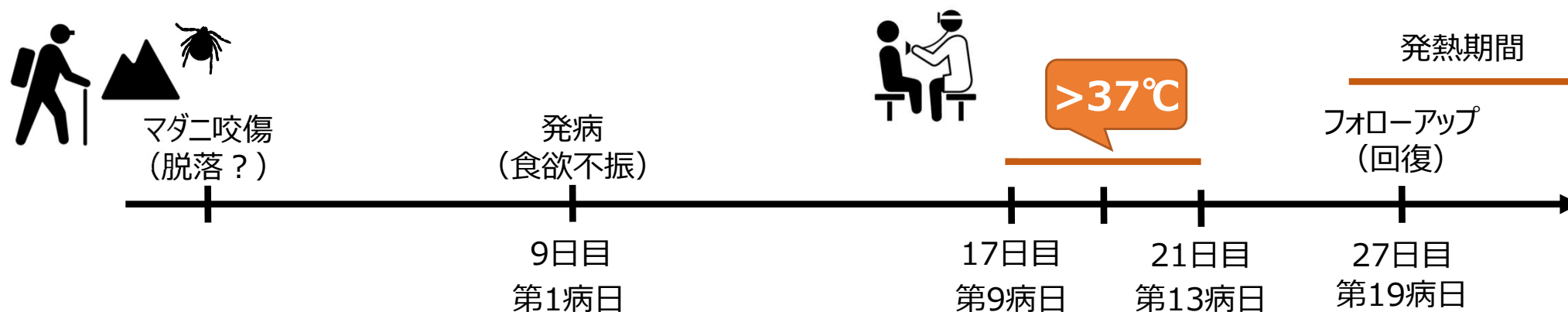


## 症例① 入院までの経緯（北海道大学松野先生提供）



- 高尿酸血症，高脂血症の既往歴がある札幌市在住の40代男性。
- 5月中旬（刺咬当日）道央圏域の山林にて約4時間滞在し山菜採取を行った。
- 刺咬翌日の夕方，右側腹部に米粒大の虫刺咬に気付き自己抜去した。
- 刺咬後5日目の朝から39°C台の発熱が出現し，刺咬後7日目には両下肢痛のため歩行困難となった。
- 刺咬後9日目，精査・加療目的に札幌市内の病院に入院した。

## 症例② 来院までの経緯（北海道大学松野先生提供）



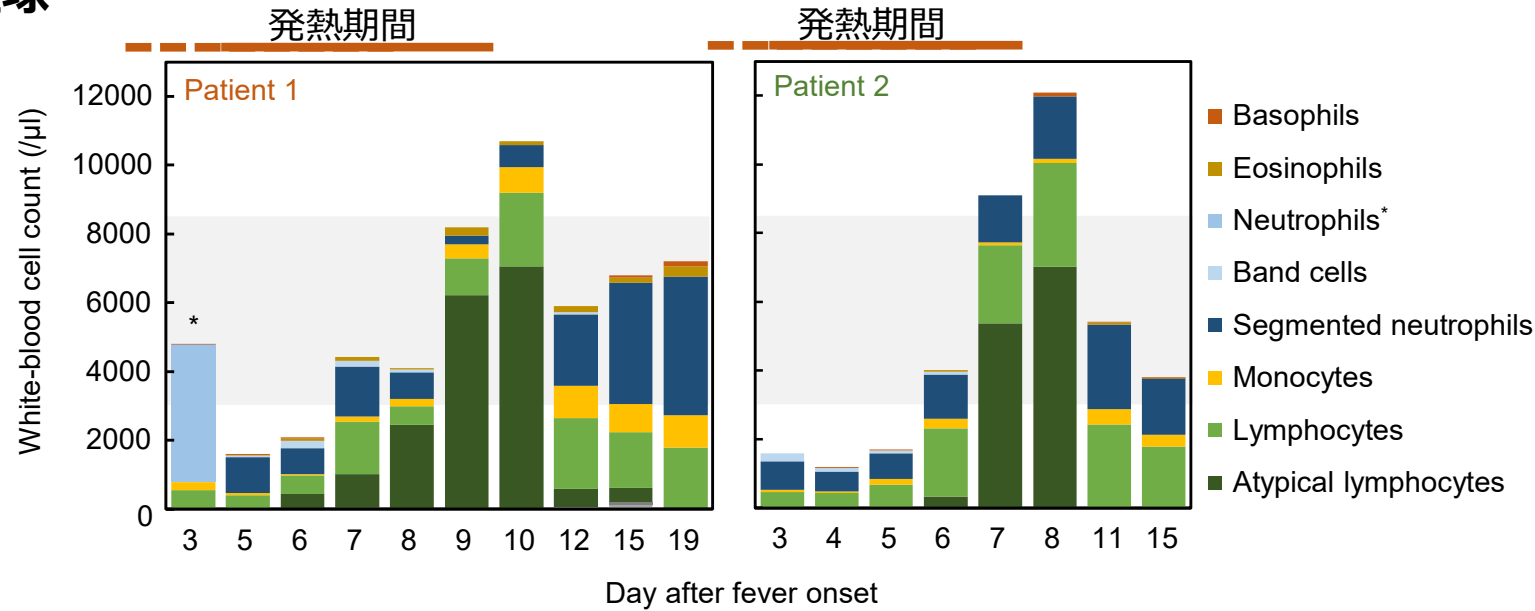
- 特記すべき既往歴のない札幌市在住の50代男性. 喫煙者.
- 8月初旬（刺咬当日）道央圏域の山林にて約4時間山歩きを行った.
- 刺咬当日，右下肢外側に虫付着に気付き30分程度放置した後にズボンの上から叩いた. 搔痒なし.
- 刺咬後9日目から食欲低下. 発熱なし. 17日目に37°C台の発熱が出現した.
- 刺咬後19日目，札幌市内のA病院を受診した.

## 症例② 体幹部等に見られた発疹（北海道大学松野先生提供）

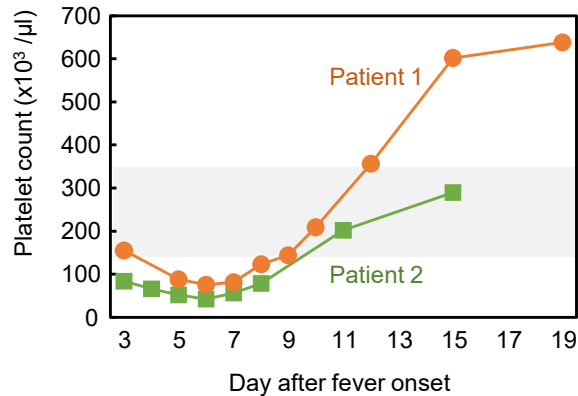


# 所見まとめ（北海道大学松野先生提供）

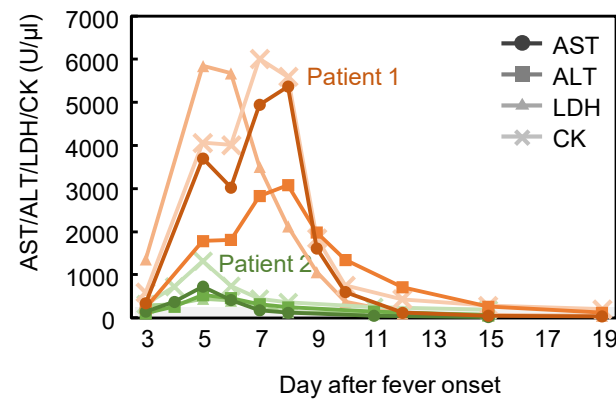
## 白血球



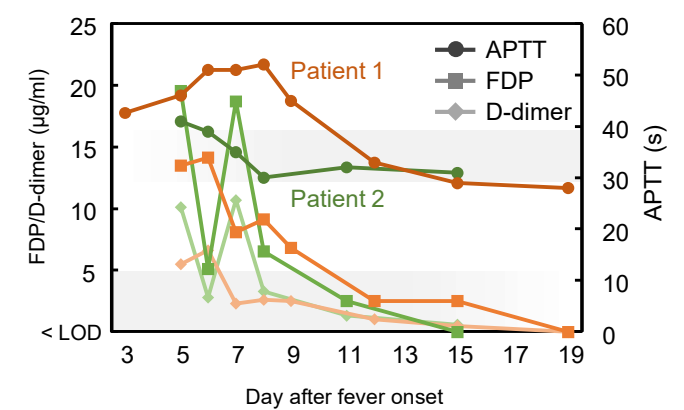
## 血小板



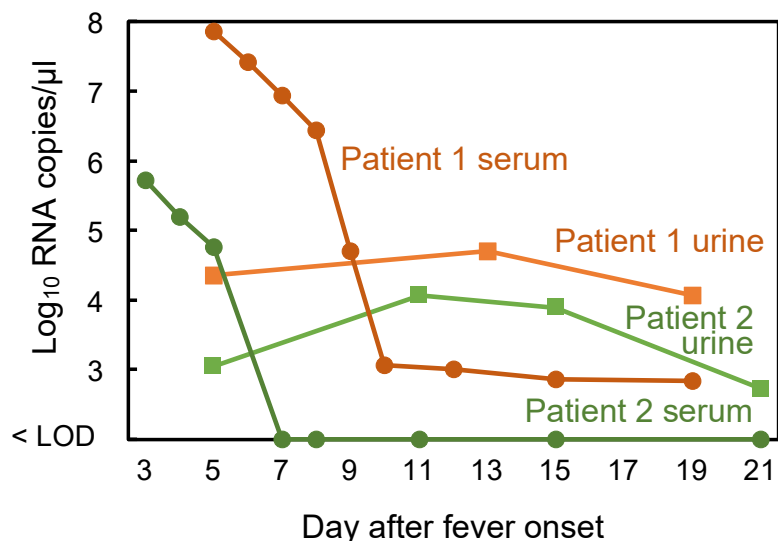
## 各種血中酵素



## 凝固因子

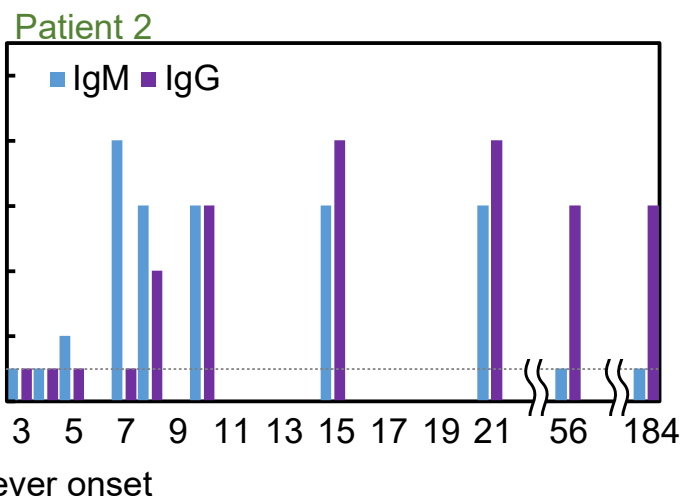
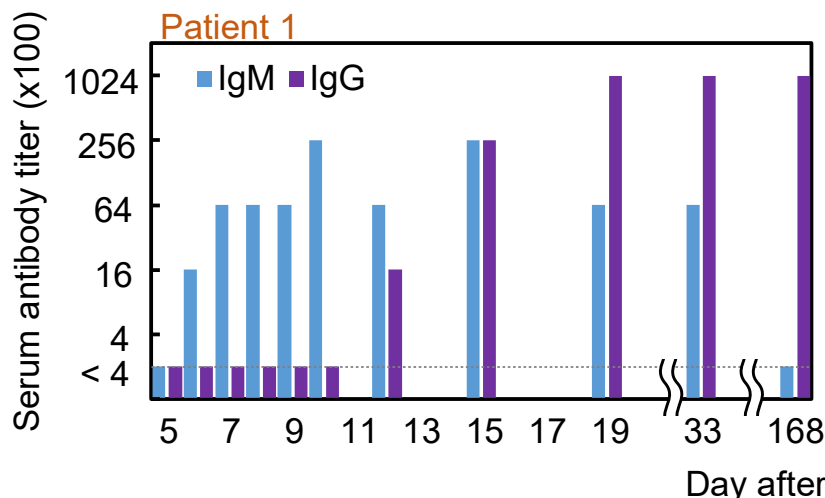


# ウイルス遺伝子と抗体検出の推移（北海道大学松野先生提供）



橙: 2019年に発見された患者（第1例）でのYEZV遺伝子検出量  
 緑: 2020年に発見された患者（第2例）でのYEZV遺伝子検出量

- 発熱直後の急性期において、患者血清からYEZV遺伝子が検出され、ウイルス血症を起こしていると考えられた。
- 尿からのYEZV遺伝子検出量は多くないが、血清よりも長期間に渡り検出された。



- 組換えYEZV Nタンパク質をHEK293T細胞に発現させ、細胞可溶化液を抗原としてELISA法を開発した。
- 2例の患者の血清中のELISA抗体価を測定した。
- 急性期に検出されなかったYEZV特異抗体が、時間の経過と共に増加していたことが明らかとなった。

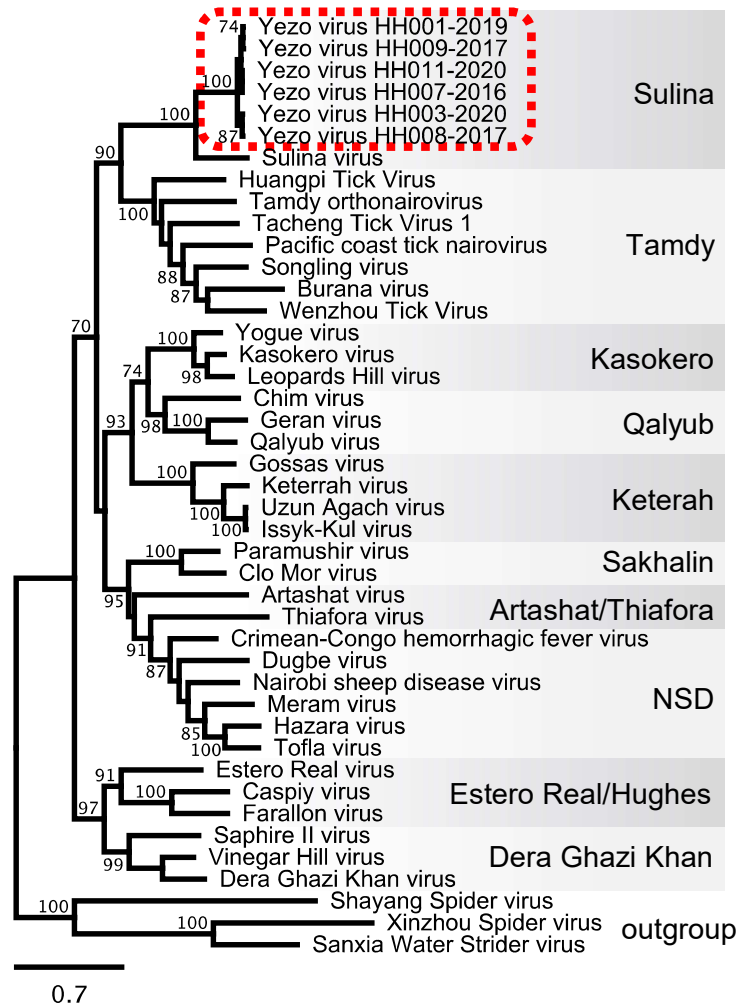
# 新規YEZV患者の発見と後方視的調査結果（北海道衛研） （北海道大学松野先生提供）

Patient ID	性別	年齢	年月	マダニ 刺咬歴	発熱	血小板減少	白血球減少	YEZV感染		Borellia感染	
								遺伝子検出	抗体価陽転	<i>B. miyamotoi</i>	<i>B. burgdorferi</i>
HH004-2014	F	60s	2014- May	Y	Y	Y	Y	Y	NA	ND	ND
HH007-2016	M	20s	2016- July	Y	Y	Y	Y	Y	24 d	+	ND
HH008-2017	M	30s	2017- June	Y	39°C	Y		Y	NA	ND	ND
HH009-2017	F	70s	2017- June	Y	38.5°C	Y	Y	Y	NA	ND	+
HH001-2019 (Patient 1)	M	41	2019- May	Y	39°C	Y	Y	Y	12 d	ND	ND
HH011-2020	M	80s	2020- May	Y	38°C	Y	Y	Y	36 d	+	+
HH003-2020 (Patient 2)	M	59	2020- July	Y	38.5°C	Y	Y	Y	8 d	+	+
<b>Total</b>				<b>7/7</b>	<b>7/7</b>	<b>7/7</b>	<b>6/7</b>	<b>7/7</b>	<b>4/7</b>		<b>4/7</b>
<b>Percentage</b>				<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>85.7%</b>	<b>100%</b>	<b>57.1%</b>		<b>57.1%</b>

- マダニ媒介性感染症を疑う症例の検査残余検体（北海道衛研）を用いて、開発したリアルタイムPCRおよびELISA法により調査を実施した。
- 5名の患者が発見され、合計で7名の患者が過去7年間で発生していることが分かった。
- YEZV感染症では高率に発熱・血小板減少・白血球減少が見られ、SFTSとの類症鑑別が重要である。
- ボレリア感染症との共感染について、更なる検討が必要である。

# エゾウイルスの遺伝子系統解析と疫学情報 (北海道大学松野先生提供)

## N gene



## 北海道のマダニにおけるエゾウイルス陽性率 (RT-qPCR)

マダニ種	個体数	メス	オス
<i>H. megaspinosa</i>	106	55	53
Positive	4	1	3
Rate	3.8%	1.8%	5.7%
<i>I. ovatus</i>	213	131	82
Positive	4	1	3
Rate	1.9%	0.8%	3.7%
<i>I. persulcatus</i>	156	87	69
Positive	2	2	0
Rate	1.3%	2.3%	0.0%

## 北海道の野生動物におけるエゾウイルス特異抗体陽性率 (ELISA)

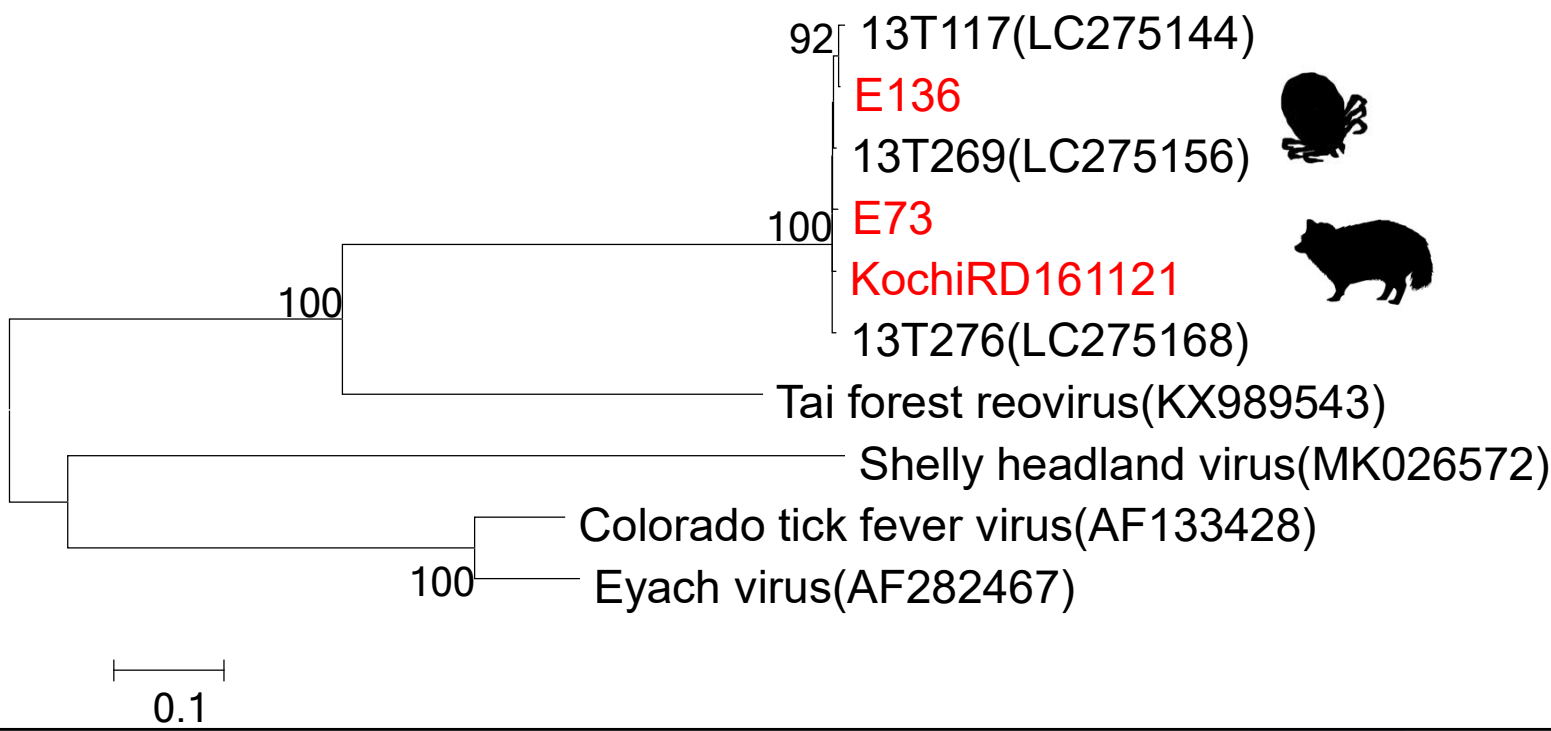
動物種	個体数	陽性数	陽性率
エゾシカ	120	2	1.7%
アライグマ	191	3	1.6%
タヌキ	129	0	0.0%
げっ歯類	42	0	0.0%

# Kabuto Mountainウイルスの疫学調査

種	Year	中和抗体価						計	陽性率
		<1:10	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160		
ヒト	2015	19	3	2	0	0	0	24	20.8
サル	2018- 2019	57	1	1	0	0	0	59	3.4
イノシシ	2013- 2016	115	10	16	17	12	3	173	33.5
シカ	2013- 2015	222	2	6	2	1	0	233	4.7
クマ	2013- 2017	7	0	0	0	0	0	7	0
ヌートリア	2015- 2017	27	0	0	0	0	0	27	0



# 死亡したタヌキの脳から分離された 新規コルチウイルス (Tarumizuダニウイルス)



	和歌山県				愛媛県		栃木県	三重県	山口県	北海道	
	タヌキ	アライグマ	ハクビシン	アナグマ	サル	シカ	イノシシ	イノシシ	サル	イヌ	シカ
検査頭数	50	10	8	10	30	15	25	50	48	30	49
陽性数	49	10	8	10	24	12	22	15	36	12	0
陽性率 (%)	98	100	100	100	80	80	88	30	75	40	0

# O<sub>z</sub>ウイルス抗体保有状況の調査

種	年	中和抗体価							計
		<1:10	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	
ヒト	2015	22	0	0	1	1	0	0	24
サル	2018-	21	0	2	3	3	6	5	40
	2019								
イノ シシ	2012-	70	0	2	2	1	3	2	80
	2018								
シカ	2013-	49	2	12	10	15	20	16	124
	2015								
シカ	2014-	20	5	8	11	12	13	7	76
	2015								

- SFTSやTBEは非常に高い致死率！
- 新規マダニ媒介性ウイルスが多数発見
- マダニ媒介性感染症を知るためには

マダニ・野生動物・伴侶動物を  
知ることが重要！

何かあればご相談ください！

前田 健

kmaeda@nih.go.jp

動物

環境



国立感染症研究所  
獣医科学部の  
メンバー

スライド提供  
長崎大学

好井健太郎先生

北海道大学

松野啓太先生

国立感染症研究所

伊澤晴彦先生